Lane Medical

ZUR FRAGE DER BEEINFLUSSUNG DER EXPERIMENTELLEN GALLENFISTELANÄMIE DES HUNDES

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT
ZU GÖTTINGEN

VORGELEGT AM 18. XI. 1930 VON

WALTHER BAUMANN
APPROBIERTEM ARZT AUS LÜGDE (WESTFALEN)

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1931.

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Dekan: Prof. *Georg B. Gruber*

Referent: Prof. *H. Straub*

Mündliche Doktorprüfung: 18. XI. 1930

Sonderdruck aus „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin"
Bd. 75, Heft 3/4.

Die Entwicklung einer Anämie bei Hunden, deren gesamte Galle durch eine Fistel nach außen abgeleitet und so dem Organismus entzogen worden ist, hat erst in den letzten Jahren besondere Beachtung gefunden. Man begnügte sich lange Zeit damit, sie als Nebenbefund gelegentlich anderer Untersuchungen an Gallenfisteltieren zu registrieren, bis schließlich — in der Erkenntnis ihrer Bedeutung für die experimentelle Erforschung bisher unbekannter Vorgänge im Ablauf der Blutmauserung — eingehende systematische Untersuchungen der Gallenfistelanämie einsetzten. In der Frage nach den tieferen Ursachen ihrer Entstehung sind auch heute noch manche Zusammenhänge ungeklärt.

Muß man auch die Anämie heute noch als ein anscheinend ziemlich selbständiges Symptom der „experimentellen Gallenfistelkrankheit" hinnehmen, so werden vielleicht spätere Arbeiten doch engere Zusammenhänge mit andern an Gallenfistelhunden beobachteten pathologischen Erscheinungen aufdecken und damit auch ihre Ätiologie weiter klären können. Es sollen deshalb außer den bisherigen Anämiebefunden die wichtigsten und häufigsten der übrigen Symptome der „Gallenfistelkrankheit" an Hand der einschlägigen Arbeiten kurz zusammengefaßt werden.

Es ist das Verdienst des Anatomen *Theodor Schwann,* die Methode der Gallenfistel in die experimentelle Medizin eingeführt zu haben. In seiner Abhandlung:

„Versuche, um auszumitteln, ob die Galle im Organismus eine für das Leben wesentliche Rolle spielt“ [48] berichtete er im Jahre 1844 über Untersuchungen an 18 Hunden, denen nach Unterbindung des Ductus choledochus eine Gallenblasenfistel angelegt worden war. 10 von diesen Tieren starben an direkten Operationsfolgen (Peritonitis); 2 blieben am Leben — eine Regeneration des Ductus choledochus hatte, wie die Obduktion zeigte, den Zweck der Operation vereitelt —; die übrigen 6 Hunde starben innerhalb von 7 bis 80 Tagen nach der Operation, ohne daß — außer der Gallenfistel — eine Todesursache aufzufinden war. *Schwann* hielt es demnach für erwiesen, daß die Galle „kein bloß exkrementieller Stoff“ ist; „sie spielt nach ihrer Sekretion noch eine für das Leben wesentliche Rolle. ... Die Galle ist für junge Tiere sowohl als für erwachsene unentbehrlich; erstere scheinen ihren Mangel noch weniger zu ertragen als letztere.... Dem Tode gehen Symptome mangelhafter Ernährung voraus, große Abmagerung, Muskelschwäche, Ausfallen der Haare und in der Agonie Zuckungen“. Im Hinblick auf den Titel der vorliegenden Arbeit interessiert auch die folgende Bemerkung aus dem Sektionsbefunde eines Hundes: „Der Körper schien blutarm zu sein“. Der Hund war 25 Tage nach Anlegung der Gallenfistel gestorben. 2 Jahre später berichtete *Frerichs* [23] über 30 weitere von *Schwann* ausgeführte Versuche, die im wesentlichen das gleiche Ergebnis hatten wie die ersten. Es gelang dieses Mal allerdings, einen Hund 4 Monate, einen anderen ein ganzes Jahr am Leben zu erhalten.

Unter den Nachuntersuchern verdienen besonders *Bidder* und *Schmidt* [7] erwähnt zu werden. Ihre Gallenfistelhunde starben zum Teil nach Verlauf etwa eines Monats. Einige Tiere jedoch, die sehr gefräßig waren und an Gewicht weniger abnahmen als die der ersten Gruppe, blieben länger am Leben. Es bestanden auch bei diesen dyspeptische Erscheinungen und bei der Obduktion wurde der Chylus nicht „milchigweiß“, sondern „gelblich opalisierend“ gefunden. *Bidder* und *Schmidt* kamen zu dem Schluß, daß Tiere wohl ohne Galle leben können, wenn sie nur den durch die gestörte Fettresorption und den Verlust der Gallebestandteile bedingten Ausfall an Nahrungsstoffen durch Aufnahme anderer resorbierbarer Substanzen (Eiweiß und Kohlehydrate) ausgleichen können. Weitere Untersuchungen stammen von *Blondlot* [10, 11], *Nasse* [42], *Bischoff* [9], *Kölliker* und *Müller* [37] und *Arnold* [4, 5]. Ihre Befunde und die daraus gezogenen Folgerungen decken sich im wesentlichen mit denen von *Bidder* und *Schmidt*. Nur *Blondlot* hielt den Galleverlust für gänzlich bedeutungslos, da seine beiden Gallenfistelhunde jahrelang (der zweite 5 Jahre) weiter lebten, ohne irgendwelche Ausfallserscheinungen zu zeigen (s. auch *Voit* [62, 63]).

Auf diesem wenig befriedigenden Standpunkt blieb die Kenntnis der Physiologie der Galle lange Zeit stehen, bis vor allem *Schiff* [47], *Stadelmann* [55–58] und *Wertheimer* [65] durch ihre Untersuchungen über das Schicksal der verschiedenen Bestandteile der Galle (Gallensäure, Gallenfarbstoffe, Cholesterin) und ihre Beziehungen zu anderen Körpersubstanzen und zu Bestandteilen der Nahrung das Interesse für die weitere Erforschung dieser Fragen weckten (s. auch *Albu* [3] und *Brand* [12]). Ihre Befunde sind bis in die neueste Zeit hinein häufig nachuntersucht und vielfach erweitert worden. Auch die Frage der Beeinflußbarkeit der Sekretion der Gesamtgalle und ihrer einzelnen Bestandteile durch Gallensubstanzen, durch andere Körpersekrete und durch die verschiedensten Medikamente hat zu zahlreichen Untersuchungen an Gallenfisteltieren Veranlassung gegeben. Es würde zu weit führen, auf alle diese Arbeiten hier näher einzugehen.

Eine Entdeckung *Pawlows* [43] waren die Knochenveränderungen der Gallenfisteltiere, die einige Wochen nach Anlegung der Fistel auftraten und zur Bewegungsunfähigkeit der Tiere führten, nach Beseitigung der Fistel wieder verschwanden. Sie wurden später histologisch und röntgenologisch genauer untersucht von *v. Recklinghausen* [44], *Dieterich* [17], *Seifert* [50], *Düttmann* [18], *Looser* [39] und *Tammann* [61]. Letzterer, der auch eine Zusammenfassung der früheren Arbeiten bringt, gibt an,

daß etwa in der 16. Woche Spontanfrakturen der Rippen festzustellen waren. Die Tiere wurden nach hochgradigen Gewichtsverlusten bewegungsunfähig. Histologisch ließ sich eine „Porosierung der Knochencompacta unter Halisterese, Osteoidbildung und Störungen an der Knorpelknochengrenze der Rippen" feststellen. Der Knochen war kalkarm. Die Hunde zeigten außerdem eine Hypertrophie der Epithelkörperchen (*Dieterich* [l. c.]) mit Cystenbildung (*Tammann* [l. c.]). Die Knochenerkrankung wurde als „porotische Malacie" bezeichnet (nur *Looser* spricht von einer einfachen Knochenatrophie). *Seifert* nimmt an, daß ein Mangel an Vitamin A infolge gestörter Fettresorption für ihre Entwicklung verantwortlich zu machen ist (Hinweis auf die Hungerosteopathie der Kriegsjahre). Nach *Düttmann* ist der Kalkverlust die Folge einer Acidose der Gallenfisteltiere und eines Mangels an Vitamin D. *Tammann* suchte die ätiologische Bedeutung des D-Vitaminmangels dadurch zu beweisen, daß er Gallenfistelhunde mit subcutanen Injektionen von bestrahltem Cholesterin behandelte. In der Tat gelang es, durch diese Injektionen die porotische Osteomalacie der Gallenfistelhunde zu heilen bzw. ihre Entstehung zu verhüten.

In der Literatur finden sich auch einige Fälle von Knochenveränderungen infolge völligen Gallenverlustes beim Menschen, die — auch histologisch — von den bei Gallenfistelhunden erhobenen Befunden nicht wesentlich abweichen (*Seidel* [49], *O. H. Wangensteen* [64]).

Von neueren Arbeiten, die sich mit Veränderungen bei Gallenfisteltieren befassen, seien weiter die Untersuchungen von *Hooper* und *Whipple* und ihren Mitarbeitern erwähnt. Ihre ersten Versuche reichen in das Jahr 1913 zurück. Nach einer Versuchsreihe an über 20 Hunden berichteten *Hooper* und *Whipple* [30] 1916, daß Hunde, deren gesamte Galle vom Darm abgeleitet ist, bei gewöhnlicher gemischter Kost dauernd an Gewicht abnehmen, Darmstörungen bekommen und gewöhnlich innerhalb eines Monats unter eigentümlichen Vergiftungserscheinungen (Muskelzittern, Krämpfe) sterben. Durch Zusatzfütterung von gekochter Schafleber zur gemischten Kost konnten die Hunde wochenlang in *normalem* Zustande gehalten werden; weniger wirksam waren frische Schweinegalle, getrocknete Rindergalle und auch frische Hundegalle. Schließlich starben aber auch die mit Leber gefütterten Tiere unter denselben Erscheinungen wie die übrigen [30]. Später scheint es *Hooper* und *Whipple* gelungen zu sein, Gallenfistelhunde auch ohne Leberfütterung längere Zeit in gutem Zustand zu halten [31, 54, 66, 68] (abgesehen von der im allgemeinen eintretenden Gewichtsabnahme [68]). Die oben beschriebenen Knochenveränderungen (Verarmung an Kalksalzen, Grünholzfrakturen der Rippen) konnten auch sie bei ihren Tieren beobachten [67]. Dagegen sahen sie keine Änderung des Hämoglobin- und Erythrocytenbestandes des Blutes. Sie führen sogar als besonders wichtige Tatsache an, daß bei ihren Fistelhunden über Monate und Jahre hin (nach einer späteren Mitteilung 2 Jahre und länger [67]) sich keine Anämie entwickelte, woraus sie schließen, daß die Hämoglobinbildung nicht von einer Resorption von Pigmenten aus dem Darm abhängig ist [31]. Die Hunde konnten zwar durch Lecken an der Fistel Galle aufnehmen, doch halten *Hooper* und *Whipple* diese Mengen für sehr klein, da die Stercobilinreaktion im Stuhl negativ war. Immerhin liegt hierin vielleicht eine Fehlerquelle. Außerdem kann eine Leber- oder Gallenfütterung die Entwicklung einer Anämie evtl. verhindern, wie später noch ausgeführt werden wird.

Kurze Angaben über eine Anämie bei Gallenfistelhunden finden sich bei *Brugsch* und *Retzlaff* [15] und bei *Adler* und *Brehm* [2]. Ausführlicher befaßten sich mit der Anämie *Mc Master, Broun* und *Rous*. Ihre ersten Gallenfistelhunde [40, 46] nahmen trotz Leberfütterung schnell an Gewicht ab. Das änderte sich jedoch mit fortschreitender Vervollkommnung der Methode, so daß später Hunde mit vollständigem Galleverlust bei gemischter, fettarmer Kost auch ohne Leberzulage wochenlang kräftig blieben und nicht an Gewicht abnahmen. Praktisch immer jedoch entwickelte sich in den ersten Wochen nach der Operation eine leichte Anämie [46].

Der Hämoglobingehalt des Blutes sank auf etwa $^4/_5$ des Ausgangswertes; der Färbeindex war etwas erniedrigt, die Zahl der Reticulocyten vermindert. In einigen Fällen, besonders wenn Komplikationen (Infektionen u. a.) eintraten, nahm die Anämie stärkere Grade an. Der Bilirubingehalt der Galle sank mit fortschreitender Anämie um etwa 50%. Fortgesetzte Kontrollen des Hämoglobins und der Bilirubinausscheidung über einen Zeitraum von 3 Monaten ergaben interessante quantitative Beziehungen zwischen den beiden Werten [14]. *Broun, Mc Master* und *Rous* nahmen an, daß normalerweise ein Teil des Gallenpigmentes aus dem Darm rückresorbiert und bei der Blutbildung wieder verwandt wird, und daß der Verlust dieses Bilirubins bei Gallenfisteltieren für die Entstehung der Anämie verantwortlich zu machen ist. Daß Gallenfarbstoff vom Darm wirklich resorbiert wird, wurde von ihnen in einer besonderen Versuchsreihe erneut bewiesen [13] (s. auch *McMaster* und *Elman* [41]). *Whipples* Feststellung, daß eine Anämie bei Gallenfistelhunden fehlt (s. o.), wurde auf Fehler in der Versuchsanordnung zurückgeführt.

Nach *Broun, McMaster* und *Rous* bekommen auch Menschen mit Gallenfistel oft eine Anämie. „In einem von *Balfour* und *Roß* mitgeteilten Fall sank das Hämoglobin nach 3 Jahre langem Galleverlust auf 30% [14].“

Aus Japan berichtete *Kodama* [36] in einer Verfasser im Original leider nicht zugänglichen Arbeit, daß Gallenfistelhunde nach vorhergehender Lymphocytose im Blute eine Anämie bekommen, daß ihr Körpergewicht abnimmt und unter allgemeiner Ernährungsstörung eine Lipämie auftritt.

Vor kurzem haben *Seyderhelm* und *Tammann* [51, 52] die Bearbeitung der Gallenfistelanämie von neuem in Angriff genommen, von der bereits oben angedeuteten Fragestellung ausgehend, ob vielleicht die weitere Analysierung dieser Anämie neue Aufschlüsse über den normalen Ablauf der Blutmauserung, d. h. des Gleichgewichts zwischen Blutbildung und Blutzerfall geben könnte. Sie stellten sich vor, „daß eine bestimmte chemische Substanz, die beim physiologischen Abbau der Erythrocyten frei wird, dem Organismus nicht verloren geht, sondern, im Blute kreisend, dem Knochenmark wieder zugeführt wird, um hier — sei es als Reiz, sei es als Bildungsstoff — den Erythrocytenaufbau zu beherrschen“. Sie stellten bei ihren Gallenfistelhunden regelmäßig fest, daß die Anämie nur bis auf etwa $^2/_3$ des Ausgangswertes fortschritt, um dann auf diesem Niveau haltzumachen. Eine spontane Heilung wurde nicht beobachtet, doch konnte die Anämie durch perorale Zufuhr von Gesamtgalle zum Rückgang gebracht bzw. die Entstehung der Anämie verhütet werden. Es mußte somit der Wegfall der Rückresorption eines Gallenbestandteiles die Schuld an der Entstehung der Anämie tragen. Diese Substanz allein mußte bei Verfütterung an Gallenfisteltiere evtl. dieselbe Wirkung zeigen wie die Gesamtgalle. Auf der Suche nach dem Wesen dieser Substanz fanden *Seyderhelm, Tammann* und *Baumann* [53] das Bilirubin, Lecithin und Cholesterin völlig unwirksam, während gallensaure Salze, in besonderem Maße aber *lichtaktiviertes Ergosterin* die Gallenfistelanämie heilten bzw. ihre Entstehung verhüteten. Die von *Broun, McMaster* und *Rous* angenommene Bedeutung des Bilirubins für die Entstehung der Anämie konnte also nicht bestätigt werden. Es wurde vielmehr auf Grund der günstigen Wirkung des Ergosterins die Vermutung ausgesprochen, daß ein *entero-hepatischer Ergosterinkreislauf* bestände und daß der *Ergosterinverlust beim Gallenfistelhunde die Anämie* bedingte.

Im zweiten Teile der Arbeit soll diese Frage nach einem enterohepatischen Kreislauf des Ergosterins an Hand eigener Versuche näher besprochen werden.

Seyderhelm und *Tammann* fanden bei der histologischen Untersuchung der Organe ihrer Gallenfistelhunde als besonders auffallendes Symptom eine *hochgradige Hämosiderose in den Reticuloendothelien der Milz, der Leber und der Lymphdrüsen des Bauches* (in geringerem Maße auch der Nebennieren und der Lungen). Diese hochgradige Hämosiderose verschwand wieder, wenn die Anämie durch Zufuhr von Galle geheilt wurde. *Seyderhelm* und *Tammann* nahmen an, „daß es sich

bei der Eisenspeicherung um Hämoglobineisen handelt, das aus dem physiologischen Kreislauf als unbrauchbar ausgeschieden wird, weil die Rückresportion wichtiger, zunächst unbekannter Bestandteile der Galle infolge der Gallenfistel fortgefallen ist. Dieses durch den Hämoglobinzerfall freiwerdende Eisen wird in bestimmten Depots des reticulo-endothelialen Systems aufgespeichert". Aus dieser Eisenspeicherung in nur einzelnen Gebieten des reticulo-endothelialen Systems schlossen *Seyderhelm* und *Tammann,* daß nur diese Bezirke am Eisenstoffwechsel beteiligt sind. Perorale Gaben von Ferrum reductum konnten die Entstehung einer Anämie beim Gallenfistelhunde zunächst nicht verhindern, reparierten sie dann aber nach etwa 2 Wochen. Hierbei verschwand — im Gegensatz zur Wirkung der Gallenfütterung — die Hämosiderose nicht.

Überblickt man die Literatur der letzten Jahre über den Eisenstoffwechsel, so zeigt sich, daß alle Autoren wohl darin einig sind, daß dem *reticulo-endothelialen System die Hauptarbeit* zufällt. Sehr verschiedenartig aber sind die Vermutungen darüber, in *welchen Gebieten dieses Zellsystems* und *auf welche Weise* der *Umsatz des Eisens,* sowohl des mit der Nahrung zugeführten, *als auch des beim Zellabbau freiwerdenden vor sich geht.*

Beim Gallenfistelhunde scheint zunächst nur die Verwertung des *Hämoglobin*eisens gestört zu sein, das deshalb als Schlacke in Körperzellen abgelagert wird, während ein Überschuß von anorganischem Eisen (Ferrum reductum) in der Nahrung die Störung der Blutbildung in kurzer Zeit wieder behebt. Nachdem gerade in den letzten Jahren wiederholt auf das verschiedene Verhalten der einzelnen Eisenverbindungen aufmerksam gemacht worden ist, schien es von großem Interesse, verschiedenartige Eisenpräparate auch in ihrer Wirkung auf die Gallenfistelanämie des Hundes zu prüfen.

Ehe wir uns den einzelnen Versuchen zuwenden, sei kurz auf die angewandte Methodik und auf einige allgemeine Befunde eingegangen.

Sämtliche Versuchstiere wurden von Herrn Priv.-Doz. Dr. *Tammann* nach der von ihm angegebenen Methode [60] in Äthernarkose operiert *: Nach doppelter Ligatur und Resektion des Ductus choledochus wurde mittels eines Petzerkatheters eine Schlauchverbindung zwischen Gallenblase und Harnblase hergestellt. Die Methode hat den großen Vorzug, daß die bei offenen Fisteln häufige Infektion mit anschließender Cholangitis und Störung des Allgemeinzustandes und auch die Verengerung der Fistel und damit die Gefahr der Gallenstauung vermieden wird. Es wurden nur ausgewachsene, kräftige Hunde verwandt. Die meisten Tiere waren am Tage nach der Operation wieder munter, die übrigen erholten sich in 1—2 Tagen. Sie wurden in Käfigen mit Holzrosten gehalten; das Urin-Gallegemisch lief durch ein Loch des trichterförmigen Bodens sofort ab und wurde in einem Gefäß gesammelt. Ein Auflecken der Galle war auf diese Weise den Hunden unmöglich gemacht. Auf gute Pflege der Tiere wurde besonderer Wert gelegt, da ein schlechter Allgemeinzustand und interkurrente Erkrankungen den Ausfall der

* Herrn Priv.-Doz. Dr. *Tammann* möchte ich auch an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung durch Ausführung der Operationen und Obduktionen meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Versuche sehr beeinträchtigen können. Das Futter bestand aus Resten der Klinikküche, zeitweise auch ausschließlich aus gekochtem Reis und gekochtem, magerem Pferdefleisch, ohne daß dadurch eine Änderung zu verzeichnen war. Auffallend war der große Durst der Tiere — auch bei kühlem Wetter. Die Blutkörperchenzählungen wurden mit der *Neubauer*schen Zählkammer nach den üblichen Methoden ausgeführt, die Hämoglobinwerte wurden mit dem *Sahli*schen Hämometer gewonnen. Häufige Kontrollbestimmungen ergaben meist nur sehr geringe Abweichungen, so daß die angegebenen Werte als durchaus zuverlässig angesehen werden können. Bestimmt wurden im Blute regelmäßig Hämoglobingehalt, Zahl der Erythrocyten, der Leukocyten (Gesamtzahl und Differenzierung) und der Reticulocyten; außerdem in einigen Versuchen der Serum-Eiweißwert, der jedoch in den Tabellen nicht angegeben wurde, da er für die vorliegenden Versuche belanglos war. Das Blut wurde aus einer Ohrvene entnommen. Das Körpergewicht wurde immer unter gleichen Bedingungen festgestellt. Um sicher zu gehen, daß keine Galle in den Darm gelangte, wurde wöchentlich einmal die Urobilinreaktion im Stuhl angestellt; sie war — außer nach Gallefütterung — bei allen in dieser Arbeit aufgeführten Fistelhunden dauernd negativ. Eine zweite Kontrolle bildete die regelmäßig ausgeführte Obduktion am Schlusse eines jeden Versuches.

Die einzelnen Versuchsdaten sind in den Versuchsprotokollen und Tabellen wiedergegeben. Besonderheiten und Abweichungen von den oben beschriebenen, von *Seyderhelm* und *Tammann* an Gallenfistelhunden erhobenen Befunden werden bei den einzelnen Versuchen besprochen werden. Hingewiesen sei nur noch auf einen Hund (145), der besonders lange (9 Monate) in Beobachtung gehalten wurde, dessen Blutbefunde während der letzten 5 Monate unverändert blieben, während das Gewicht noch weiter abnahm (von 25,5 auf 20,5 kg — Gewicht vor der Operation 29,9 kg). Der Hund war dabei ganz munter.

Einige Gallenfistelhunde wurden mehrere Wochen lang völlig im Dunkeln gehalten. Ein Einfluß dieser Maßnahme auf das Blutbild konnte nicht festgestellt werden.

Der erste Teil der vom Verfasser an Gallenfistelhunden ausgeführten Versuche befaßt sich mit der oben angedeuteten Wirkung der Eisenfütterung; der zweite Teil umfaßt Versuche zur Frage nach einem enterohepatischen Kreislauf lichtaktivierbarer Substanzen.

A. Verabreichung von Eisenpräparaten an Gallenfistelhunde.

In der oben zitierten Arbeit erwähnen *Seyderhelm* und *Tammann*, daß die Fütterung von Ferrum reductum bei Gallenfistelhunden die Entwicklung einer Anämie zwar nicht verhindert, sie dann aber nach etwa 2 Wochen repariert. Diese Versuche wurden zunächst vom Verfasser an einer Reihe von Versuchstieren nachgeprüft. Die einzelnen Versuchsdaten sind aus den Versuchsprotokollen und Tabellen zu ersehen.

Hund 117 (vgl. Tabelle 1, Abb. 1). Gewicht 20 kg.

Am 14. 1. 27 Gallenfisteloperation in Äthernarkose nach der oben angegebenen Methode. Vom 15. 1. ab Verabreichung von täglich 2mal 0,1 Ferrum reductum. Am 5. 3. 27 getötet. Sektion. Gewicht 16 kg.

Tabelle 1. *Hund 117.*

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
14. 1. 27	84	5,5	14 600	79	13	7	2		20
				Gallenfisteloperation					
17. 1. 27	91	5,5	28 000	81	14	5	—	1 in jedem Gesichtsfeld	
19. 1. 27	89	5,4	21 000	76	13	9	2	2 in jedem Gesichtsfeld	
21. 1. 27	79	5,2	22 000	82	12	6	—		
24. 1. 27	80	4,7	19 000	84	13	3	—	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
26. 1. 27	74	4,7	16 000	87	11	1	1	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
28. 1. 27	69	4,5	22 000	87	9	1	3		
31. 1. 27	73	4,4	16 000	84	10	4	2	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
2. 2. 27	75	5,2	19 000	82	11	4	3		
5. 2. 27	84	5,1	24 400	84	8	2	6		
7. 2. 27	82	5,1	15 800	78	9	2	11		18
9. 2. 27	84	5,4	12 500	82	11	2	5	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
11. 2. 27	84	5,3	16 600	77	12	3	8		
14. 2. 27	84		13 000	82	10	4	4		
16. 2. 27		4,9	14 000	83	12	3	2	1 in jedem Gesichtsfeld	
18. 2. 27	79	4,9	20 000	84	9	7	—	1 in jedem Gesichtsfeld	
21. 2. 27	96	6,8	40 200	80	13	6	1		
23. 2. 27	87	6,0	27 800					1 in jedem 2. Gesichtsfeld	16
24. 2. 27	81	5,7	32 0 00	81	12	5	2		
26. 2. 27	84	5,6	28 000					1 in jedem 2.-3. Gesichtsfeld	
28. 2. 27	86	5,3							
2. 3. 27	85	5,2	24 200	83	13	3	1		
5. 3. 27	82	5,0	17 200	79	10	9	2		

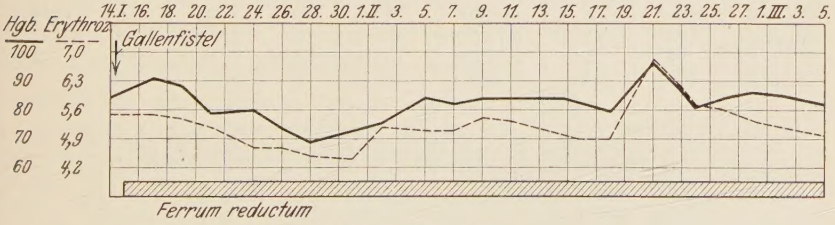

Abb. 1. Hund 117.

Die Beobachtungen an Hund 117 stimmen im wesentlichen mit den von *Seyderhelm* und *Tammann* gemachten überein: Die Verabfolgung von täglich 2mal 0,1 Ferrum reductum konnte die Entstehung der

Gallenfistelanämie nicht gänzlich verhindern. Hämoglobin- und Erythrocytenwerte sanken innerhalb 12 Tagen auf etwa $^4/_5$ des Ausgangswertes ab, dann erfolgte ein Anstieg, vorübergehend sogar über die Ausgangswerte hinaus. Der Färbeindex blieb unverändert. Es scheint aus diesem Versuche hervorzugehen, daß der im Verlauf der Gallenfistelanämie eintretende Hämoglobineisenverlust durch die Zufuhr von zweiwertigem Eisen wettgemacht und also diese sekundäre Eisenstoffwechselstörung durch die Zufuhr eines Überschusses von anorganischem Eisen „symptomatisch" geheilt werden kann.

Die Fortsetzung dieser Versuche in gleicher Versuchsanordnung ergab jedoch keineswegs hiermit übereinstimmende Resultate. Der günstige Einfluß des Ferrum reductum war bei andern Gallenfistelhunden weniger deutlich. So sei im folgenden das Versuchsprotokoll des Hundes 122 wiedergegeben.

Hund 122 (vgl. Tabelle 2, Abb. 2). Gewicht 14,6 kg.

Am 3. 3. 27 Gallenfisteloperation. Vom 5. 3. ab Verabreichung von täglich 2mal 0,1 Ferrum reductum. Am 1. 4. 27 getötet. Sektion.

Tabelle 2. *Hund 122.*

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Gewicht kg
3. 3. 27	106	8,0	10 700	73	14	3	10	14,6
			Gallenfisteloperation					
5. 3. 27	120	8,8	13 900	90	3	7	—	
7. 3. 27	110	7,2	22 200	81	13	5	1	
8. 3. 27	113	7,56	15 900	76	13	9	2	
9. 3. 27	107	7,15	16 800	69	10	17	4	
10. 3. 27	103	7,3	11 400	73	16	10	1	
11. 3. 27	95	7,15	20 200	76	12	6	6	
12. 3. 27	103	8,5	18 000	78	9	10	3	13,6
14. 3. 27	100	8,0	19 000	82	2	13	3	
16. 3. 27	92	6,3	34 100	85	7	8	—	
17. 3. 27	102	7,7	22 000	85	5	8	2	
19. 3. 27	100	7,3	17 400	74	13	9	4	14,7
22. 3. 27	102	6,9	23 100	89	4	6	1	
26. 3. 27	91	7,2	23 200	77	12	9	2	
1. 4. 27	105	6,7	28 900	89	6	10	5	

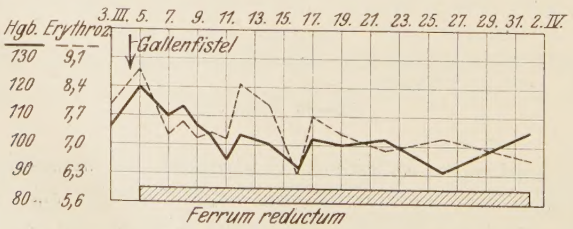

Abb. 2. Hund 122.

Auffallend ist in obigem Versuch der außerordentlich schwankende Verlauf der Erythrocytenkurve. Diese zeigt im ganzen einen absteigenden Verlauf, wird aber von 2 spitzen Remissionszacken unterbrochen. Demgegenüber hält sich die Hämoglobinkurve, wenn auch anfangs ebenfalls abfallend, auf einem gleichmäßigeren Niveau, erreicht zum Schluß sogar den Ausgangswert wieder. Es scheint also durch die Eisenzufuhr die Schädigung der Hämoglobinbildung ausgeglichen zu werden, nicht dagegen die der Erythrocytenbildung. Es entsteht somit eine *geringgradige* Anämie, die sich von der reinen Gallenfistelanämie außerdem durch den erhöhten Färbeindex unterscheidet. Eine Beeinflussung der Gallenfistelanämie durch Ferrum reductum ist auch bei Hund 122 unverkennbar, doch ist sie nicht so ausgesprochen, daß man in diesem Falle von einer symptomatischen Heilung sprechen könnte.

Diese verschiedene Reaktionsweise der Gallenfistelhunde auf Darreichung von Ferrum reductum ließ die Bedingungen für eine Prüfung verschiedener Eisenpräparate nicht günstig erscheinen, besonders da nicht *alle* Präparate an *einem* Versuchstiere erprobt werden konnten und die oben beschriebenen individuellen Unterschiede in der Reaktionsweise dadurch um so eher zu Trugschlüssen verleiten konnten. Es wurde deshalb untersucht, ob die Einwirkung des Eisens auf die *voll ausgebildete* Anämie einheitlicher und deutlicher zu bestimmen wäre. Mit der Fütterung der Eisenpräparate wurde also in den folgenden Versuchen erst begonnen, wenn die Abnahme der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte auf dem beschriebenen $^2/_3$-Niveau haltgemacht hatte. Dabei zeigte sich das überraschende Ergebnis, daß die *voll ausgebildete* Gallenfistelanämie gegen Eisenmedikation *völlig refraktär* ist. Außer Ferrum reductum wurde in diesen Versuchen verwandt: Ferrum saccharatum oxydatum, Tinctura Ferri Athenstaedt, Thaumaquelle, getrocknetes Hämoglobin und Hämatopan-Wolff ohne Eisenzusatz (= Hämoglobin mit Zusatz von Malzextrakt). Eines dieser Versuchstiere (Hund 138) wurde außerdem mit Leberextrakt (Hepatrat) mit und ohne gleichzeitige Eisengaben behandelt. Wir geben die Versuchsdaten zweier solcher „Eisenhunde" wieder.

Hund 135 (vgl. Tabelle 3, Abb. 3). Gewicht 18,2 kg.

Am 31. 5. 27 Gallenfisteloperation. Beginn der Eisenbehandlung am 14. 7. 27. Vom 14.—25. 7. Verabfolgung von täglich 4 ccm Tinctura Ferri Athenstaedt, am 26. und 27. 7. von je 8 ccm. Vom 28. 7.—2. 8. täglich 7 g Hämatopan-Wolff ohne Eisen. Vom 3. 8.—9. 8. täglich 15 g getrocknetes Hämoglobin. Vom 10.—15. 8. 125 bzw. 250 ccm Thaumaquelle. Vom 16.—22. 8. täglich 0,1 Ferrum reductum; vom 23.—25. 8. je 0,3 g. Am 25. 8. gestorben. Sektion.

Hund 138 (vgl. Tabelle 4, Abb. 4).

Am 30. 8. 27 Gallenfisteloperation. Beginn der Eisenbehandlung am 26. 9. 27. Vom 26.—30. 9. täglich 15 ccm, vom 1.—7. 10. täglich 50 ccm Tinctura Ferri Athenstaedt. Vom 8.—16. 10. täglich 2mal 0,2 Ferrum saccharatum oxydatum.

Tabelle 3. *Hund 135.*

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
30. 5. 27	98	7,2	17 900	44	32	8	16		18,2
31. 5. 27					Gallenfisteloperation				
1. 6. 27	100	7,2	35 000	90	8	2	—		
2. 6. 27	96	6,6	33 000	71	4	13	12	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
3. 6. 27	100	7,2	27 000	79	3	14	4	1 in jedem Gesichtsfeld	
8. 6. 27	130	8,7	60 000	87	—	13	—		14,8
10. 6. 27	110	8,9	40 000	85	4	8	3	keine	
13. 6. 27	125	8,9	40 000	82	3	14	1	vereinzelt	
15. 6. 27	115	7,8	26 000	68	7	18	7	vereinzelt	
20. 6. 27	88	6,0	41 000	63	6	22	9	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
22. 6. 27	80	5,4	25 000	65	9	14	12		
24. 6. 27	80	4,9	30 000	66	18	10	6	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	13,5
28. 6. 27	80	5,1	33 000	65	9	11	15	1 in jedem Gesichtsfeld	
1. 7. 27	68	4,6	26 000	56	15	14	15	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
4. 7. 27	80	4,9	30 000	67	14	9	10	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
7. 7. 27	82	4,9	29 500	73	3	15	9	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
11. 7. 27	76	4,7	39 000	80	6	12	2	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	11,9
13. 7. 27	80	5,0	36 000	83	3	8	6	1 in jedem Gesichtsfeld	
14. 7. 27	72	4,6	27 200	73	11	8	8	1 in jedem 3. Gesichtsfeld	
16. 7. 27	72	4,7	24 300	68	12	13	7	1 in jedem 10. Gesichtsfeld	11 3
18. 7. 27	78	4,8	26 800	72	12	12	4	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
20. 7. 27	76	4,7	21 400	60	17	14	9	1 in jedem Gesichtsfeld	
22. 7. 27	78	5,0	32 500	87	3	8	2		
25. 7. 27	80	5.0	20 700	69	7	16	8	1 in jedem Gesichtsfeld	
26. 7. 27	75	4,5	28 500	70	8	8	14	1 in jedem Gesichtsfeld	
27. 7. 27	75	5,2	38 000	60	19	9	12	1 in jedem Gesichtsfeld	
28. 7. 27	77	4,9	27 300	76	11	11	2	1—2 in jedem Gesichtsfeld	12,0
29. 7. 27	75	4,9	26 700	76	10	11	3	3 in jedem Gesichtsfeld	
30. 7. 27	78	4,9	23 800	75	8	13	4	2—3 in jedem Gesichtsfeld	
1. 8. 27	74	4,3	17 300	56	21	15	8	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
2. 8. 27	74	4,9	18 700	61	17	12	10		

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
3. 8. 27	74	4,4	25 800	77	12	5	6	3 in jedem Gesichtsfeld	
4. 8. 27	72	4,7	17 600	65	15	13	7	2 in jedem Gesichtsfeld	
5. 8. 27	70	4,3	23 400	79	7	10	4	1 in jedem Gesichtsfeld	
6. 8. 27	72	4,8	17 300	69	11	14	6	1 in jedem Gesichtsfeld	
8. 8. 27	66	4,3	20 200	82	4	8	6	1 in jedem 3. Gesichtsfeld	
9. 8. 27	63	4,1	28 200	89	2	8	1	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
10. 8. 27	65	4,2	25 600						
12. 8. 27	70	4,2	21 200	73	1	25	1	vereinzelt	10,8
13. 8. 27	70	4,8	18 300	77	2	14	7	vereinzelt	
15. 8. 27	66	4,2	18 500	80	—	14	6	1 in jedem 10. Gesichtsfeld	
16. 8. 27	60	4,2	22 900	83	5	9	3	1 in jedem 5. Gesichtsfeld	
17. 8. 27	62	4,4	21 000	87	—	10	3	1 in jedem Gesichtsfeld	
18. 8. 27	68	4,6	20 700	89	1	10	—	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
19. 8. 27	60	3,6	33 000	90	1	7	2		
20. 8. 27	62	3,6	11 500	93	2	1	4	1 in jedem 5. Gesichtsfeld	
22. 8. 27	58	3,6	10 000	81	1	15	3	1 in jedem Gesichtsfeld	
23. 8. 27	62	4,0	8 000	67	2	22	9	2 in jedem Gesichtsfeld	
24. 8. 27	58	3,7	13 300	80	3	16	1	1 Normoblast	
25. 8. 27	55	3,3	22 800	81	—	19	—	1—2 in jedem Gesichtsfeld	

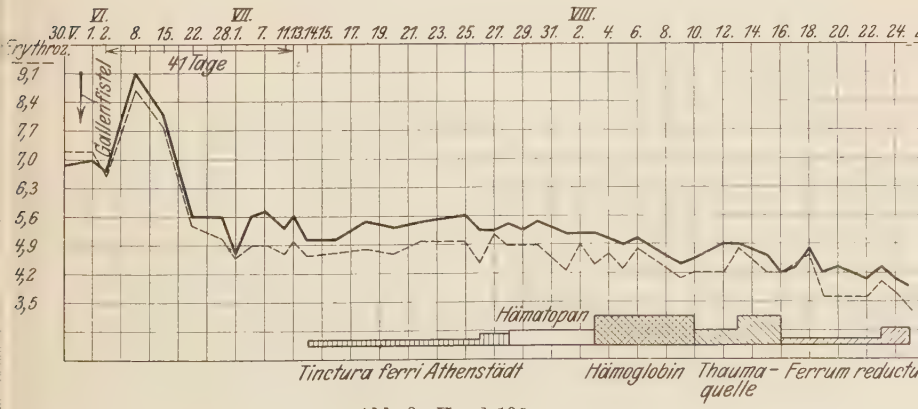

Abb. 3. Hund 135.

Vom 17.—27. 10. täglich 15 g Hämatopan-Wolff ohne Eisen. Vom 28. 10.—3. 11. täglich eine 500 g frischer Leber entsprechende Menge Hepatrat. Vom 4.—14. 11. täglich 2mal 0,4 Ferrum saccharatum oxydatum, dazu täglich eine 500 g frischer Leber entsprechende Menge Hepatrat; vom 10. 11. ab die halbe Menge Hepatrat. Vom 15.—21. 11. täglich 0,2 Ferrum reductum. Vom 22.—28. 11. täglich 2mal 0,1 Ferrum reductum plus 2mal eine 250 g frischer Leber entsprechende Menge Hepatrat. Vom 29. 11.—11. 12. täglich 2mal 1,0 Ferrum reductum, vom 6.—11. 12. dazu täglich eine 250 g frischer Leber entsprechende Menge Hepatrat.

Tabelle 4. *Hund 138.*

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
29. 8. 27	105	7,8	23 200	67	14	10	9	2 in jedem Gesichtsfeld	
30. 8. 27				Gallenfisteloperation					
31. 8. 27	115	8,8	47 500	90	1	5	4	2—3 in jedem Gesichtsfeld	
1. 9. 27	115	7,8	32 700	72	9	9	10		
6. 9. 27	95	6,24	16 700	54	3	9	34	1 Normoblast im Ausstrich	
8. 9. 27	85	6,36	30 000	74	8	12	6	1 Normoblast im Ausstrich	
23. 9. 27	70	5,6	24 700	77	5	8	10		
26. 9. 27	75	5,2	32 000	60	—	20	9	1% Basophile	
4. 10. 27	73	5,21	26 500	59	17	8	16		
8. 10. 27	72	4,9	28 700	54	15	5	26		
13. 10. 27	70	5,18	30 800	58	17	2	23	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
17. 10. 27	70	4,51	48 100	81	11	3	5		
21. 10. 27	75	4,31	38 700	69	4	15	12		
25. 10. 27	77	5,44	43 000	84	12	3	1		
28. 10. 27	65	4,64	39 300	65	16	2	17		
29. 10. 27	65	5,04	15 100	75	13	2	10		
31. 10. 27	58	4,43	17 000	53	18	11	18		
1. 11. 27	60	4,12	19 400	58	12	6	22		
2. 11. 27	54	3,46	46 800	66	19	1	14		
3. 11. 27	60	4,19	26 800	67	20	6	7		
4. 11. 27	62	4,40	30 900	65	20	—	15		12,5
5. 11. 27	64	4,13	22 000	60	15	4	21		
7. 11. 27	72	5,6	19 600	58	12	15	15		
8. 11. 27	75	6,2	28 900	78	6	9	7	1 in jedem Gesichtsfeld	
9. 11. 27	68	5,1	22 100	55	8	12	25	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
10. 11. 27	66	5,1	23 000						
12. 11. 27	64	4,9	17 400	53	17	11	19		
14. 11. 27	64	5,0	19 500	39	17	9	35	1 in jedem 4. Gesichtsfeld	
17. 11. 27	68	5,1	16 600	45	10	22	23		12,5
19. 11. 27	66	5,1	22 900	61	3	17	19	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
21. 11. 27	66	5,0	47 000	75	5	13	7	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
22. 11. 27	70	5,3	29 400	73	6	13	8		

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
23. 11. 27	68	5,1	26 000	58	10	13	9	2 in jedem Gesichtsfeld	
24. 11. 27	72	5,3	22 500	52	5	12	31		
25. 11. 27	64	5,1	20 000	71	5	7	17		
26. 11. 27	66	4,9	15 400					1 in jedem Gesichtsfeld	
28. 11. 27	68	5,0	20 000	54	10	12	24	1 in jedem Gesichtsfeld	
29. 11. 27	68	5,2	21 300	66	2	15	17	1 in jedem Gesichtsfeld	
30. 11. 27	72	5,3	22 500	55	8	16	21	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
1. 12. 27	78	5,6	35 000	66	5	18	11		
2. 12. 27	78	5,6	35 000	59	5	19	17		12,2
3. 12. 27	78	5,3	31 700	61	7	17	15		
5. 12. 27	76	5,5	16 300	54	9	21	16	1 in jedem Gesichtsfeld	
6. 12. 27	68	5,4	20 300	63	8	9	20	1 in jedem 8. Gesichtsfeld	
7. 12. 27	70	5,3	22 600	50	8	14	28	1 in jedem 5. Gesichtsfeld	
9. 11. 27	68	5,5	29 000	56	9	16	19	1 in jedem Gesichtsfeld	
10. 12. 27	70	5,5	26 400						
12. 12. 27	72	5,9	27 500	43	4	25	28	1 in jedem 10. Gesichtsfeld	13,1

Die beiden Versuche 135 und 138 zeigen eindeutig die Wirkungslosigkeit der Eisenfütterung bei Gallenfistelhunden *nach Entwicklung der Anämie*, gleichgültig, ob zweiwertiges Eisen (Ferrum reductum), dreiwertiges Eisen (Ferrum saccharatum oxydatum, auch als Tinctura Ferri Athenstaedt), Hämoglobinpräparate (Hämatopan und reines Hämoglobin) oder Eisenwässer (Thaumaquelle) angewandt werden. Tinctura Ferri Athenstaedt, Ferrum reductum und Hämatopan wurden beiden Hunden verabfolgt, Hund 135 erhielt außerdem reines Hämoglobin und Thaumaquelle und Hund 138 reines Ferrum saccharatum oxydatum.

Bei Hund 135 nahm die Anämie in der zweiten Hälfte des Versuches noch weiter zu. Gegen Ende des Versuches verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Tieres auffallend. Es zeigte sich eine Lipämie, wie sie bereits *Kodama* bei seinen Gallenfisteltieren fand. Am 86. Tag nach Anlegung der Gallenfistel starb das Tier unter den schon von andern Untersuchern beobachteten, oben erwähnten „Vergiftungserscheinungen".

Bei Hund 138 war Tinctura Ferri Athenstaedt auch in größeren Dosen wirkungslos, ebenso reines Ferrum saccharatum oxydatum und Hämatopan. Auf Verabfolgung von Leberextrakt (Hepatrat) zeigte sich zunächst eine leichte Senkung der Kurve, die jedoch wieder ausgeglichen wurde. Dann erfolgte auf Zulage von Ferrum saccharatum

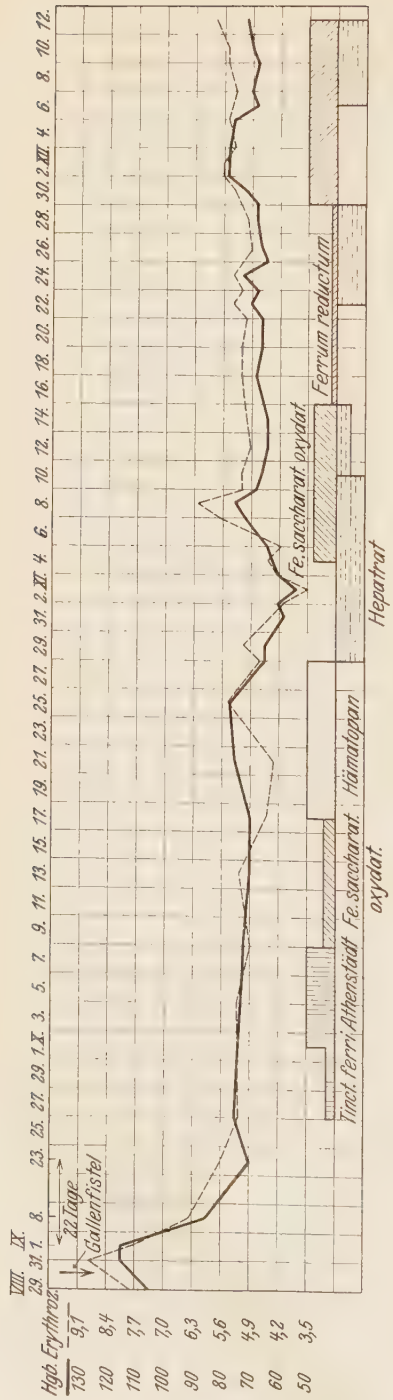

Abb. 4. Hund 138.

oxydatum zum Hepatrat ein deutlicher Anstieg, vor allem der Erythrocytenzahl. Aber auch diese Wirkung war nur vorübergehend. Der später durchgeführten, gleichzeitigen Verabreichung von Hepatrat und Ferrum reductum war ein gleicher Erfolg nicht beschieden. Zwar zeigt die Hämoglobin- und Erythrocytenkurve eine leichte Tendenz nach oben, doch ist sie so geringfügig, daß man dies nicht als therapeutischen Effekt werten kann. Das gleiche gilt für die Fütterung von Ferrum reductum allein in der Tagesdosis von 0,2 und 2,0 g.

Der Versuch an Hund 138 beweist, daß die Gallenfistelanämie in ihrer noch ungeklärten Entstehungsweise nichts zu tun hat mit jenen anämischen Zuständen, die durch Leberbehandlung gebessert werden können, daß jenes der Leber entstammende, mit der Galle in den Darm und von hier aus zur Rückresorption gelangende Moment nicht mit dem Leberprinzip, das spezifisch die perniziöse Anämie heilt, identifiziert werden kann. Gallenfistelanämie und perniziöse Anämie haben somit auch nach dem Ausfall dieser Versuche sicher nichts gemeinsam.

Es sei nochmals hervorgehoben, daß die Verabfolgung von zweiwertigem Eisen in den ersten Wochen nach Anlegung der Gallenfistel immer Erfolg hatte; eine völlige Reparation der Anämie konnte jedoch nur in einem Teil der Fälle beobachtet werden. Hatte sich die Gallenfistelanämie erst voll entwickelt, so war die Eisenzufuhr allein unwirksam. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Eisenpräparaten bestand

bei dieser Versuchsanordnung nicht. Eine Erklärung dieser Befunde wird am Schluß der Arbeit gegeben werden.

B. Verabfolgung von Gallenextrakten und von ultraviolettbestrahlter Galle. Direkte Bestrahlung mit der Quarzlampe.

Die zweite Versuchsreihe an Gallenfistelhunden soll sich mit dem Nachweis lichtaktivierbarer Substanzen in der Galle befassen. Die Verhütung bzw. Heilung der porotischen Osteomalacie der Gallenfistelhunde durch bestrahltes Cholesterin (*Tammann*, l. c.) und die Verhütung der Gallenfistelanämie durch perorale Gaben von aktiviertem Ergosterin (*Seyderhelm, Tammann* und *Baumann* l. c.) gaben Anlaß zu der Vermutung, daß der Verlust lichtaktivierbarer Substanzen mit der Galle auch die Entwicklung der Anämie beim Gallenfistelhunde bedingt. Es wäre sogar — nach *Seyderhelm* — zu erwägen, ob nicht unter physiologischen Verhältnissen das Ergosterin einen entero-hepatischen Kreislauf vollführte, der ein wichtiges und notwendiges Glied im Ablauf der Blutmauserung bildete, indem beim Abbau der Erythrocyten Ergosterin frei würde, auf dem Wege über die Leber durch die Galle in den Darm ausgeschieden, von dort rückresorbiert und in der Haut bzw. in den Hautcapillaren von neuem aktiviert würde, um dadurch, an die Stätten der Blutbildung gebracht, von neuem seine Wirkung zu entfalten.

In einem Teile der genannten Organe und Gewebe konnte bisher Ergosterin nachgewiesen werden, so im Blute sowohl im Serum, als auch in den Erythrocyten — (*Rosenheim* und *Webster* [45]; *Küster* und *Hörth* [38]; *H. v. Euler, B. v. Euler* und *Rydbom* [19]; *Dejust, van Stolk* und *Durenil* [16]), wahrscheinlich auch im Knochenmark (*Fuchs* und *Priesel* [24]). Außerdem ist es im tierischen Körper in der Haut vorhanden (nach *György* [25]). *Falkenheim* [22] nimmt eine Speicherung in der Leber an.

Es muß gleich hervorgehoben werden, daß der exakte Nachweis von lichtaktivierbaren Substanzen in der Galle nicht erbracht werden konnte. Vergleichsweise durchgeführte spektrometrische Untersuchungen von ultraviolettbestrahltem, alkoholischem Gallenextrakt ergaben Photogramme, die durchaus atypisch waren und dem Spektrum des lichtaktivierten Ergosterins nicht entsprachen *.

Da die physikalischen Untersuchungsmethoden im Stich ließen, wurde das Tierexperiment abermals herangezogen. Alkoholische Extrakte aus Rindergalle wurden teils nach vorheriger Bestrahlung mittels der Quarzlampe, teils unbestrahlt an Gallenfistelhunde verabfolgt, um zu sehen, ob ein Unterschied in ihrer Wirkung auf die Gallenfistelanämie nachzuweisen wäre.

Es wurde zunächst mit der Fütterung eines bestrahlten alkoholischen Gallenextraktes an einen Gallenfistelhund mit ausgesprochener Anämie (Hund 136) begonnen. Wie die unten stehende Kurve und Tabelle

* Die optischen Untersuchungen wurden in liebenswürdiger Weise von den Herren Dr. *Dannmeyer* und Dr. *Peemöller* in Hamburg im Krankenhaus Eppendorf (Lichtforschungsinstitut) durchgeführt. Ich danke beiden Herren auch an dieser Stelle für die Überlassung dieser Unterlagen.

(Abb. 5, Tabelle 5) zeigen, war die Folge dieser Medikation ein steiler Anstieg der vorher abfallenden Hämoglobin- und Erythrocytenkurve, solange der Extrakt gegeben wurde. Nach Absetzen des Extraktes stellte sich die ursprüngliche Anämie wieder her. Besonders hingewiesen sei auf das Verhalten der Reticulocyten. Ihr Anstieg und Abfall war noch ausgesprochener als der des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl.

Hund 136 (vgl. Tabelle 5, Abb. 5). Gewicht 23,9 kg.

Am 12. 7. 27 Gallenfisteloperation. Vom 9.—13. 8. Verabreichung von täglich 20 ccm bestrahlten, alkoholischen Gallenextraktes (entsprechend 100 ccm frischer Galle). Am 30. 8. 27 getötet. Sektion.

Tabelle 5. *Hund 136.*

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
11. 7. 27	105	7,2	20 200	67	10	9	14	1 in jedem Gesichtsfeld	
12. 7. 27	105	7,2	19 500	70	7	16	7		23,9
				Gallenfisteloperation					
13. 7. 27	110	6,8	54 000	96	1	3	—	1 in jedem 5. Gesichtsfeld	
14. 7. 27	110	6,8	38 500	75	8	17	—	1 in jedem 5. Gesichtsfeld	
16. 7. 27	100	6,8	32 500	60	9	31	—		
18. 7. 27	95	6,4	28 500	76	3	19	2		22,5
20. 7. 27	95	6,5	36 300	91	2	7	—	1 in jedem Gesichtsfeld	
22. 7. 27	85	5,0	60 000	89	1	10	—	1 in jedem Gesichtsfeld	
25. 7. 27	80	5,2	23 000	78	12	9	1	1 in jedem Gesichtsfeld	
27. 7. 27	90	6,0	30 500	78	8	10	4		
29. 7. 27	87	5,6	23 700	69	10	16	4	2 in jedem Gesichtsfeld	
1. 8. 27	80	5,5	27 300	72	11	11	6	2 in jedem Gesichtsfeld	21,7
3. 8. 27	82	5,4	30 800	77	11	9	3	1 in jedem Gesichtsfeld	
8. 8. 27	78	5,3	21 800	79	8	10	3	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
9. 8. 27	75	5,2	13 000	57	16	10	17	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
10. 8. 27	68	4,7	11 700	63	16	7	14		
12. 8. 27	80	5,5	14 200	55	18	18	9	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
13. 8. 27	87	6,0	13 900	64	16	9	11	1—2 in jedem Gesichtsfeld	19,6
15. 8. 27	80	5,5	21 800	82	17	8	3	3 in jedem Gesichtsfeld	
16. 8. 27	78	5,4	13 100	72	14	8	6		
18. 8. 27	85	5,9	46 500	88	2	10	—	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
20. 8. 27	78	5,2	25 500	57	21	19	3	1 in jedem 3. Gesichtsfeld	

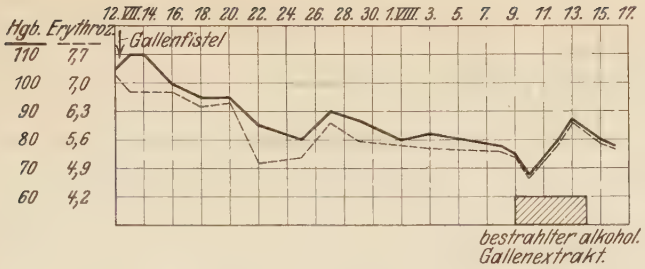

Abb. 5. Hund 136.

Für einen zweiten Versuch wurde von dem alkoholischen Gallenextrakt ein Teil wie in dem vorigen Versuche mit der Quarzlampe bestrahlt, der andere Teil wurde unbestrahlt gelassen. Während der Verabfolgung des unbestrahlten Extraktes hielt sich die Zahl der Erythrocyten auf demselben Niveau, der Hämoglobingehalt sank merklich ab. Die anschließende Fütterung des bestrahlten Extraktes ergab nicht das gleiche einwandfreie Resultat, wie es bei Hund 136 zu verzeichnen war. Nach einem augenblicklichen Anstieg der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, die aber nicht annähernd den Ausgangswert erreichten, zeigten beide größere Schwankungen, die bei der Erythrocytenkurve eine geringe Tendenz nach oben erkennen ließen. Bemerkenswerter erschien aber auch hier wieder das Verhalten der Reticulocyten, deren Zahl um ein Mehrfaches zunahm.

Schon bei der von *Seyderhelm, Tammann* und *Baumann* früher festgestellten Wirkung von aktiviertem Ergosterin auf die Gallenfistelanämie (s. o.) war die Zunahme der Reticulocyten im Blute besonders auffallend (war aber auch nach Verabfolgung von *nicht aktiviertem* Ergosterin nachzuweisen, was auf eine nachträgliche Aktivierung im Tierkörper zurückgeführt wurde), und bei Hund 136 konnte als Folge der Fütterung des bestrahlten alkoholischen Gallenextraktes *außer* der Zunahme der Erythrocyten und des Hämoglobingehaltes ebenfalls eine Vermehrung der Reticulocyten im Blute nachgewiesen werden. Wir gehen deshalb wohl nicht fehl, wenn wir auch im letzten Versuche (Hund 145) auf Grund der deutlichen Reticulocytenvermehrung im Blute eine Wirkung des bestrahlten Gallenextraktes auf die Blutbildung annehmen, obwohl diese Einwirkung in den Hämoglobin- und Erythrocytenwerten keinen deutlichen Ausdruck findet. Auch während der Fütterung des *unbestrahlten* Gallenextraktes waren die Reticulocyten im Blute bereits reichlicher nachzuweisen als an den Vortagen (analog der Wirkung des nicht aktivierten Ergosterins, s. oben), doch ist besonderes Gewicht darauf zu legen, daß der eigentliche Anstieg erst bei Verwendung des *bestrahlten* Extraktes erfolgte.

Eine bei demselben Hunde später vorgenommene Kontrollfütterung mit frischer Rindergalle zeigte erneut deren prompte Heilwirkung auf die Gallenfistelanämie.

Von der Tatsache ausgehend, daß das aktivierte Ergosterin durch übermäßige Bestrahlung mit Ultraviolettlicht seine antirachitischen Eigenschaften verliert, wurde Rindergalle 8 Stunden mit der Quarzlampe bestrahlt. Waren aktivierbare Substanzen in der Galle die Träger ihrer Heilwirkung auf die Gallenfistelanämie, so konnte eine Abnahme der Wirksamkeit der Galle nach übermäßiger Bestrahlung erwartet werden. Ein Blick auf die Abb. 6 zeigt, daß die Galle durch die 8stündige Bestrahlung nichts von ihrer Heilwirkung eingebüßt hatte. Ihre Fütterung bewirkte einen Anstieg des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl bis zum Ausgangswerte.

Spätere Veröffentlichungen darüber, in welcher Zeit eine Quarzlampenbestrahlung das aktivierte Ergosterin zu zerstören vermag, lassen es fraglich erscheinen, ob eine 8stündige Bestrahlung hierzu ausreicht.

Die in der Literatur hierfür angegebenen Zeiten weichen sehr voneinander ab. Das Optimum der Aktivierung wird nach den meisten Autoren nach 30 Minuten erreicht (*Hottinger* [33]; *Rosenheim* und *Webster* [45], *Bills*, *Honeywell* und *Cox* [8], *Jendrassik* und *Keményffi* [34]). *Knudson* und *Moore* [35] fanden nur 15 Sekunden bestrahltes Ergosterin wirksamer, *Heß* und *Sherman* [29] verlangten 2 Stunden zur vollen Aktivierung. Die Bestrahlungszeit, nach der das aktivierte Ergosterin zerstört wird, beträgt nach *A. F. Heß* und *Shermann* [29] 10 Stunden, nach *A. F. Heß* [28] 17 24 Stunden, nach *György* [25] etwa 10—20 Stunden. *Hottinger* [32] nahm eine Bestrahlung, die erheblich länger als 4 Stunden dauert, als ausreichend an; *Fabre* und *Simonet* [20] genügten schon 60 Minuten, und nach *Adam* [1] wird der antirachitische Faktor des Lebertrans schon durch eine Ultraviolettbestrahlung von 30 Minuten Dauer weitgehend inaktiviert.

In einem Gemisch verschiedenartiger Substanzen, wie es die Galle darstellt, wird außerdem die Strahlenwirkung eine andere sein als bei einem einheitlichen Stoff wie dem Ergosterin. Es muß deshalb mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die 8stündige Bestrahlung der Galle das (hypothetische) Ergosterin in ihr nicht zerstörte und deshalb ihre Wirkung auf die Gallenfistelanämie unbeeinflußt ließ. Der letzte Versuch kann also weder für noch gegen das Bestehen eines entero-hepatischen Kreislaufs von lichtaktivierbaren Substanzen etwas Sicheres aussagen.

Hund 145 (vgl. Tabelle 6, Abb. 6). Gewicht 29,9 kg.

Am 30. 12. 27 Gallenfisteloperation. Vom 18.—22. 1. 28 Verabfolgung von täglich 12,5 ccm unbestrahlten alkoholischen Gallenextraktes (entsprechend 100 ccm frischer Galle). Vom 23.—30. 1. Verabfolgung der gleichen täglichen Menge *bestrahlten* alkoholischen Gallenextraktes. Vom 7. - 12. 2. Verabfolgung von täglich 50 ccm frischer Rindergalle. Vom 19.—22. 3. Verabfolgung von täglich 50 ccm 8 Stunden lang bestrahlter Rindergalle; vom 23. - 25. 3. täglich 2mal 50 ccm.

Tabelle 6. *Hund 145.*

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
30. 12. 27	102	7,26	15 900	70	5	10	15	3 in jedem Gesichtsfeld	29,9
				Gallenfisteloperation					
31. 12. 27	95	7,72	34 300	91	3	6	—	3 in jedem Gesichtsfeld	
2. 1. 28	92	7,21	29 600	81	5	11	3	1 in jedem 3. Gesichtsfeld	
5. 1. 28	95	7,51	24 200	83	4	9	4	1 in jedem 5. Gesichtsfeld	
9. 1. 28	96	6,94	21 800	79	6	8	7	vereinzelt	25,0
13. 1. 28	80	5,40	5 000					vereinzelt	
17. 1. 28	82	5,56	11 000	60	14	20	6		
18. 1. 28	80	5,32	12 400	71	5	17	7	1 in jedem Gesichtsfeld	
19. 1. 28	78	5,86	9 900	59	9	16	16	2 in jedem Gesichtsfeld	26,0
20. 1. 28	68	5,40	10 600	56	14	16	14	2 in jedem Gesichtsfeld	
21. 1. 28	72	5,46	10 500	74	9	8	9		
23. 1. 28	70	5,40	13 700	76	10	9	5		24,4
24. 1. 28	80	6,2	10 300	46	18	13	23	4—6 in jedem Gesichtsfeld	
25. 1. 28	72	5,4	11 200	54	16	19	11	4 in jedem Gesichtsfeld	
26. 1. 28	75	5,7	7 800	65	15	9	11	4 in jedem Gesichtsfeld	
27. 1. 28	75	6,3	14 300	64	15	7	14	4 in jedem Gesichtsfeld	
28. 1. 28	66	5,5	18 500						
30. 1. 28	76	6,0	13 200	57	16	10	17	6 in jedem Gesichtsfeld	25,5
31. 1. 28	75	5,77	10 100	62	12	10	16		
1. 2. 28	68	5,1	10 100	52	17	14	17	4 in jedem Gesichtsfeld	
2. 2. 28	78	6,3	6 500	47	26	9	18	4 in jedem Gesichtsfeld	
4. 2. 28	84	6,45	13 500	52	23	9	16	2—3 in jedem Gesichtsfeld	
6. 2. 28	80	6,23	10 500	58	12	7	23		
7. 2. 28	76	5,4	7 000	58	15	14	13	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
8. 2. 28	72	5,6	10 600	50	18	12	20	1—2 in jedem Gesichtsfeld	24,0
9. 2. 28	84	6,7	14 300	57	27	5	17		
10. 2. 28	86	6,3	14 500	62	2	19	18	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
11. 2. 28	96	6,5	8 500	52	15	12	21	2 in jedem Gesichtsfeld	24,2
13. 2. 28	82	5,78	16 000	71	14	8	7	2 in jedem Gesichtsfeld	
16. 2. 28	80	5,8	10 300	56	17	6	21	1—2 in jedem Gesichtsfeld	

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
18. 2. 28	86	6,13	15 100	61	10	16	13	1 in jedem Gesichtsfeld	
21. 2. 28	82	6,5	13 700	59	13	7	21	2 in jedem Gesichtsfeld	
23. 2. 28	85	6,41	9 700	61	17	3	19		
25. 2. 28	81	6,31	9 500	59	8	14	19	1 in jedem Gesichtsfeld	
28. 2. 28	83	6,39	14 900	55	14	12	19	1 in jedem Gesichtsfeld	
3. 3. 28	78	6,1	49 600	73	6	15	6	1 in jedem Gesichtsfeld	
5. 3. 28	86	6,04	17 700	60	10	14	16	1 in jedem Gesichtsfeld	
7. 3. 28	80	6,2	11 700	64	13	11	12	1 in jedem 2. Gesichtsfeld	
10. 3. 28	75	6,1	18 300	75	1	6	18	1 in jedem 5. Gesichtsfeld	24,1
14. 3. 28	82	6,36	18 100	73	3	6	18	2 in jedem Gesichtsfeld	
17. 3. 28	84	6,5	20 600	71	10	11	8	1—2 in jedem Gesichtsfeld	
19. 3. 28	94	6,96	10 500	47	8	18	27	1 in jedem Gesichtsfeld	24,0
20. 3. 28	86	6,32	9 700	50	12	15	23	1 in jedem 5. Gesichtsfeld	
21. 3. 28	90	6,56	9 000	49	20	6	25		
22. 3. 28	100	7,38	13 800					1 in jedem 10. Gesichtsfeld	
23. 3. 28	94	6,65	13 500	60	17	13	10		
24. 3. 28	92	6,52	12 800	62	10	3	25		
26. 3. 28	94	6,7	9 200	52	14	10	24	1 in jedem 10. Gesichtsfeld	24,4
27. 3. 28	92	6,07	9 200	54	19	6	21		
26. 4. 28	85	6,18	18 700	60	17	6	17		25,5
15. 9. 28	88	6,18	17 500	63	16	11	10		
25. 9. 28	85	5,91	23 000	75	12	9	4		20,5

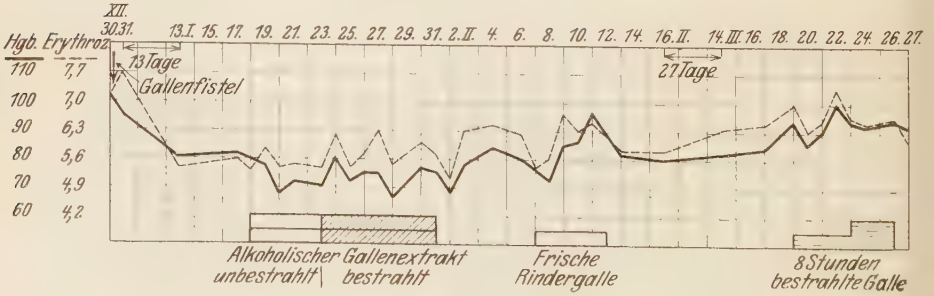

Abb. 6. Hund 145.

Schließlich wurde bei einem Gallenfistelhunde noch der Versuch gemacht, durch eine direkte Ultraviolettbestrahlung der Haut auf die Anämie einzuwirken. Die Bestrahlungszeit wurde innerhalb von 12 Tagen allmählich von 5 Minuten auf 25 Minuten gesteigert und dann langsam wieder vermindert. Der Abstand der Quarzlampe von der (rasierten) Bauchhaut betrug 70 cm. Es war von vornherein nicht zu erwarten, daß die Gallenfistelanämie hierdurch beeinflußt werden würde. Die Wirkung der ultravioletten Strahlen bei der direkten Bestrahlung des Körpers beruht wahrscheinlich auch nur auf einer Aktivierung der im Körper vorhandenen lichtaktivierbaren Substanzen (sofern man nicht die chemische Bildung dieser Substanzen durch die Bestrahlung annehmen will (s. *György* [25]), wozu allerdings auch wieder die Gegenwart spezifischer Vorstufen in der Haut bzw. in den Organen notwendig wäre). Bei dem Vorhandensein eines enterohepatischen Kreislaufs lichtaktivierbarer Substanzen der Galle müßte nach längerem Bestehen einer Gallenfistel der Vorrat dieser Substanzen im Körper infolge der gestörten Rückresorption erschöpft werden. Damit wäre den ultravioletten Strahlen bei einer direkten Bestrahlung des Körpers der Angriffspunkt genommen und eine Wirkung könnte nicht oder nur in beschränktem Maße eintreten. Dementsprechend war auch bei Hund 147 als Folge der Bestrahlung der Bauchhaut nur eine vorübergehende Vermehrung der Reticulocyten und eine geringgradige Erhöhung des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl zu verzeichnen.

Hund 147 (vgl. Tabelle 7, Abb. 7). Gewicht 18,2 kg.

Am 13. 2. 28 Gallenfisteloperation. Vom 17. 4. ab Bestrahlung der rasierten Bauchhaut mit der Quarzlampe in der oben beschriebenen Weise. Am 2. 5. getötet. Sektion.

Tabelle 7. *Hund 147.*

Datum	Hgb %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
13. 2. 28	108	7,35	8 000	55	15	11	19	2 in jedem Gesichtsfeld	
14. 2. 28	118	8,46	35 400	92	2	6	—		18,2
15. 2. 28	123	8,65	21 600	80	5	14	1	1 in jedem Gesichtsfeld	
16. 2. 28	130	9,0	21 300	82	—	18	—	vereinzelt	
17. 2. 28	127	8,45	16 500	85	1	13	1	vereinzelt	
18. 2. 28	119	7,74	14 700					vereinzelt	
20. 2. 28	116	8,11	15 200	55	29	11	5	vereinzelt	
21. 2. 28	100	7,41		69	12	15	4	vereinzelt	
22. 2. 28	96	6,63	37 400	83	—	15	2	vereinzelt	
12. 3. 28	86	6,3	13 200	65	11	13	11	vereinzelt	
24. 3. 28	80	5,78	57 500	92	2	6	—	1 in jedem Gesichtsfeld	16,3 15,7
4. 4. 28	88	5,52	13 000	76	8	7	9	vereinzelt	

Datum	Hgb. %	Erythrocyten	Leukocyten	Polymorphkernige Leukocyten	Lymphocyten	Monocyten	Eosinophile Leukocyten	Reticulocyten	Gewicht kg
12. 4. 28	86	5,9	13 000	68	19	4	9	1 in jedem Gesichtsfeld	
16. 4. 28	85	5,32	10 600	52	22	6	20	1 in jedem Gesichtsfeld	15,5
17. 4. 28	85	5,47	11 200	80	6	6	8	3 in jedem Gesichtsfeld	
18. 4. 28	94	6,49	23 600	66	14	4	16	3 in jedem Gesichtsfeld	
19. 4. 28	84	5,72	24 700	87	7	5	1	4 in jedem Gesichtsfeld	
20. 4. 28	94	6,18	21 400	72	12	7	9	2 in jedem Gesichtsfeld	
21. 4. 28	84	5,67	12 800	56	19	8	17	1 in jedem Gesichtsfeld	
23. 4. 28	88	5,62	20 900					1 in jedem Gesichtsfeld	
24. 4. 28	90	6,0	15 700	75	11	8	6		
25. 4. 28	85	5,53	10 600	62	21	9	8		
27. 4. 28	88	5,85	16 500	74	10	7	9	1 in jedem Gesichtsfeld	16.2
30. 4. 28	87	5,84	10 800	59	18	10	13	1—2 in jedem Gesichtsfeld	

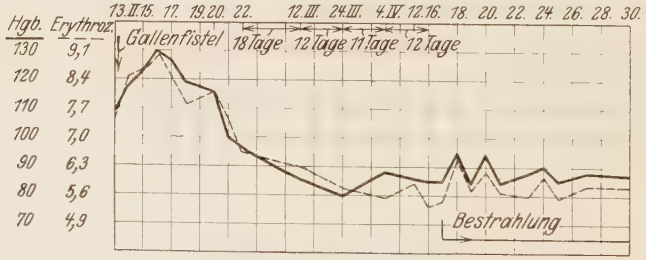

Abb. 7. Hund 147.

Verfasser mußte leider diese Versuche hier abbrechen, und auch die geplante spätere Fortsetzung an einem größeren Material ließ sich aus äußeren Gründen bisher nicht durchführen. Verfasser muß sich deshalb auf eine Besprechung der bisherigen Versuchsergebnisse beschränken, ohne schon jetzt ein abschließendes Urteil über den Entstehungsmechanismus der Gallenfistelanämie zu geben.

Unbestreitbar ist die Wirkung des bestrahlten alkoholischen Gallenextraktes bei Hund 136 (Tabelle 5, Abb. 5). Nicht so eindeutig ist dagegen die Beeinflussung der Blutwerte durch den bestrahlten Extrakt bei Hund 145 (Tabelle 6, Abb. 6); auf deutlichen Anstieg, vor allem der Erythrocytenzahl, folgt wiederholt ein Absinken. Im ganzen erscheint das Niveau der Kurve etwas gehoben. Besonderer Wert aber ist bei

diesem Versuche auf den Unterschied in der Wirkung des unbestrahlten und des bestrahlten Extraktes zu legen, wie er besonders in der Reticulocytenzahl zum Ausdruck kommt. Das Verhalten der Reticulocyten ist oft ein besonders feiner Gradmesser der Tätigkeit der Blutbildungsorgane. Ihre Vermehrung im Blut kann eine Besserung anzeigen, schon ehe die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte deutliche Änderungen aufweisen. (Vielleicht war es nur eine Frage der Dosierung, die Wirkung des Extraktes intensiver zu gestalten. Da Verfasser kein Material mehr zur Verfügung stand, konnte dieser Frage nicht weiter nachgegangen werden.) Der Ausfall des Versuches an Hund 145 beweist jedenfalls eine Steigerung der Wirksamkeit des alkoholischen Galleextraktes durch die Ultraviolettbestrahlung und spricht zusammen mit dem Ergebnis des Versuches an Hund 136 sehr für das Vorhandensein lichtaktivierbarer Substanzen in der Galle und für ihre Einwirkung auf die Blutbildung.

Der Versuch, durch übermäßige Bestrahlung diese aktivierbaren Substanzen in der Galle zu zerstören und damit die Heilwirkung der Galle auf die Gallenfistelanämie aufzuheben, ist gescheitert. Wie bereits oben an Hand einer kurzen Literaturübersicht ausgeführt wurde, muß es fraglich erscheinen, ob die angewandte Strahlendosis zur Zerstörung des aktiven Ergosterins ausreichte. Es muß deshalb auf eine Bewertung dieses Versuches verzichtet werden.

Die mangelhafte Wirkung der direkten Ultraviolettbestrahlung des Körpers auf die Gallenfistelanämie bei Hund 147 läßt sich auf einen Ergosterinmangel des Körpers infolge der behinderten Rückresorption des Ergosterins oder seiner Vorstufen aus der Galle zurückführen. Mit der Verarmung des Körpers an lichtaktivierbaren Substanzen muß auch die Strahlenwirkung immer mehr beeinträchtigt werden, wie es bei Hund 147 der Fall war. Der Ausfall dieses Versuches läßt ebenso wie die Wirkung der Gallenextraktfütterung bei Hund 136 und 145 auf die Beteiligung eines Ergosterinkreislaufes an der Blutmauserung schließen.

Auch nach dem Ergebnis vorstehender Versuche ist demnach der Ergosterinmangel wahrscheinlich als die Hauptursache der Gallenfistelanämie, die Störung im Eisenstoffwechsel — mit *Seyderhelm* — als sekundär aufzufassen. Das verfütterte Eisen wird anscheinend als Ersatz für das unbrauchbare, in den Reticuloendothelien abgelagerte Hämoglobineisen, also als Aufbaustoff verwandt. Jedenfalls ergeben die vom Verfasser ausgeführten Versuche keinerlei Anhaltspunkt für eine Reizung des Knochenmarks durch die Eisenzufuhr.

Die Eisenwirkung auf die Gallenfistelanämie zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Störung im Ergosterinstoffwechsel. Mit zunehmender Verarmung des Körpers an Ergosterin ist auch die Verwertung des Eisens bei der Blutbildung in steigendem Maße behindert: Bei einer

Eisenfütterung unmittelbar im Anschluß an die Anlegung der Gallenfistel entwickelt sich eine nur geringgradige Anämie, die bei einem Teil der Versuchstiere unter fortgesetzten Eisengaben sogar in kurzer Zeit wieder verschwindet. Hat der Gallenverlust und der damit verbundene Ergosterinverlust erst zu einer stärkeren Anämie geführt, so bleibt die Eisenwirkung schließlich ganz aus (Hund 135 und 138). Die verschiedene Reaktionsweise einiger Gallenfistelhunde (z. B. der Hunde 117 und 122) in den ersten Wochen nach der Gallenfisteloperation erklärt sich vielleicht aus dem individuell und wohl auch zeitlich verschiedenen, von bisher noch unbekannten Faktoren abhängigen Ergosterinbestand des Körpers, mit dem auch das bei den einzelnen Versuchstieren verschiedene Tempo der Anämieentwicklung, wie es vom Verfasser häufig beobachtet werden konnte, zusammenhängen dürfte.

Wie die Förderung der Eisenverwertung bei der Blutbildung durch das Ergosterin zustande kommt, muß dahingestellt bleiben. Für das Bestehen einer solchen Wirkung sind auch einige Hinweise aus der Literatur der letzten Jahre anzuführen, daß die Verwertung des Eisens für den Hämoglobinaufbau an das gleichzeitige Vorhandensein von gewissen Zusatzstoffen im Körper gebunden ist (nach *Suski* [59] von Vitamin B und vor allem Vitamin C, als deren Träger Citronensaft und Butter (Vitamin D ?! [Verfasser]) gegeben wurden; nach *Hart, Steenbock, Elvehjem* und *Waddell* [27] von gewissen organischen Komplexen — Zusatzfütterung von frischem Kohl oder alkoholischem Extrakt aus Kohl mit anorganischem Eisen bei im übrigen ausschließlicher Milchdiät; vgl. auch *Haramaki* [26] und *Yoshiue* [69]).

Die Ergebnisse der Eisenfütterung bei Gallenfistelhunden zu verschiedenen Zeiten nach Anlegung der Fistel sind also ebenfalls gut vereinbar mit der Annahme eines Ergosterinverlustes als der eigentlichen Ursache der Gallenfistelanämie.

Zusammenfassung.

1. Nach einem Überblick über die wichtigsten der an Gallenfistelhunden bisher erhobenen pathologischen Befunde, unter besonderer Berücksichtigung der Gallenfistelanämie, wird über eigene, an Gallenfistelhunden ausgeführte Versuche berichtet.

2. Die Angaben von *Seyderhelm* und *Tammann* über die Art der bei Gallenfistelhunden auftretenden Anämie konnten bestätigt werden. Ebenso traf die Feststellung, daß perorale Gaben von täglich 0,2 Ferrum reductum die Entstehung der Anämie nicht gänzlich verhindern, sie dann aber nach etwa 2 Wochen reparieren können, für einen Teil der eigenen Verusche zu.

3. Bei einem Teil der in gleicher Weise behandelten Gallenfistelhunde blieb jedoch eine wenn auch nur leichte Anämie bestehen.

Die voll entwickelte Gallenfistelanämie war durch perorale Eisengaben nicht mehr zu beeinflussen. Verschiedene Eisenverbindungen verhielten sich hierin völlig gleich.

4. Die gleichzeitige Verabfolgung von Eisen (Ferrum saccharatum oxydatum) und Leberextrakt (Hepatrat) ergab in einem Falle eine *vorübergehende* Besserung des Blutbefundes. Leberextrakt allein war wirkungslos.

5. In einer zweiten Versuchsreihe an Gallenfistelhunden wurde der Hypothese *Seyderhelms* nachgegangen, daß ein entero-hepatischer Kreislauf von Ergosterin für den normalen Ablauf der Blutmauserung von Bedeutung ist.

Die Ergebnisse der Verfütterung ultraviolettbestrahlten und unbestrahlten Gallenextraktes und der direkten Ultraviolettbestrahlung bei anämischen Gallenfistelhunden stützen die Annahme, daß die Galle lichtaktivierbare Substanzen enthält, deren Rückresorption für einen dem physiologischen Erythrocytenabbau entsprechenden Erythrocytenaufbau notwendig ist, deren Verlust beim Gallenfistelhunde die Entstehung einer Anämie bedingt.

6. Die Abnahme der Eisenwirkung auf die Gallenfistelanämie bei längerem Bestehen der Fistel konnte ebenfalls auf die zunehmende Verarmung des Körpers an lichtaktivierbaren Substanzen infolge des Gallenverlustes zurückgeführt werden. Eine Verwertung des Eisens bei der Blutbildung ist ohne Mitwirkung dieser Stoffe nicht möglich.

Die endgültige Klärung der Frage, welche Rolle einem enterohepatischen Kreislauf lichtaktivierbarer Substanzen (bzw. des Ergosterins) im Ablauf der Blutmauserung und bei der Entstehung der Gallenfistelanämie zuzuschreiben ist, und welcher Art die Beziehungen zwischen Ergosterinstoffwechsel und Eisenstoffwechsel im Körper sind, muß weiteren Untersuchungen an einem größeren Material, wie es dem Verfasser leider nicht zur Verfügung stand, vorbehalten bleiben.

Literaturverzeichnis.

[1] *Adam:* Inaktivierung des antirachitischen Faktors im Lebertran durch Bestrahlen mit Ultraviolettlicht. Klin. Wschr. **1926 II**, 1648—1650. — [2] *Adler* u. *Brehm:* Gallestudien. I. Mitt. Methode der dauernden Gewinnung absolut steriler Gesamtgalle bei Hunden. Z. exper. Med. **48**, 148—153 (1925). — [3] *Albu:* Zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion. Berl. klin. Wschr. **1900**, 866 u. 891. — [4] *Arnold:* Zur Physiologie der Galle. Denkschrift für Tiedemann, Mannheim 1854. — [5] Arnold: Die physiologische Anstalt der Universität Heidelberg, 1858. S. 91—98. — [6] *Balfour* u. *Roß:* Arch. Surg. **3**, 582 (1921). Zit. nach *Broun, Mc Master* und *Rous,* The relation between blood destruction and the output of bile pigment. J. of exper. Med. **37**, 733—757 (1923). — [7] *Bidder* u. *Schmidt:* Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel, S. 103. Mitau und Leipzig 1852. — [8] *Bills, Honeywell* and *Cox:* Antiricketica substances IX. Quantitative biophysical studies on the activation of ergosterol. J. of biol. Chem. **80**, 557—563 (1928). —

[9] *Bischoff:* Arch. Anat. u. Physiol. **1847**, Jber.. — [10] *Blondlot:* Essai sur les fonctions du foie et de ses annexes. Paris 1846. — [11] *Blondlot:* Gaz. méd. Paris **1851**, No 26, 407. — [12] *Brand:* Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Galle. Pflügers Arch. **90**, 491—522 (1902). — [13] *Broun, Mc Master* and *Rous:* Studies on the total bile IV. The enterohepatica circulation of bile pigment. J. of exper. Med. **37**, 699—710 (1923). — [14] *Broun, Mc Master* and *Rous:* The relation between blood destruction and the output of bile pigment. J. of. exper Med. **37**, 733—757 (1923). — [15] *Brugsch* u. *Retzlaff:* Blutzerfall, Galle und Urobilin. Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut. III. Mitt. Z. exper. Path. u. Ther. **11**, 508—525 (1912). — [16] *Dejust, van Stolk* et *Durenil:* Sur la présence de l'ergosterol dans le sang humain. C. r. Acad. Sci. Paris **187**, 311 (1928). — [17] *Dieterich:* Die porotische Malacie nach Gallenfisteln. Bruns' Beitr. **134**, 530—553 (1925). — [18] *Düttmann:* Die Veränderungen des Säure-Basengleichgewichtes nach Gallenfisteln und ihre Bedeutung bei der Entstehung der sog. porotischen Malacie. Bruns' Beitr. **139**, 720—729 (1927). — [19] *Hans v. Euler, Beth v. Euler* u. *Margarete Rydbom:* Vitaminwirkungen durch Sterylphosphate und durch Sterine der Erythrocyten. Biochem. Z. **199**, 276—293 (1928). — [20] *Fabre* et *Simonet:* Cholestérine, rachitisme et rayons ultra-violets. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 455 (1926). — [21] *Falkenheim:* Haut und antirachitischer Faktor. Quarzlampenbestrahlung von Kühen und antirachitische Wirksamkeit ihrer Milch. Klinische Untersuchungen. Klin. Wschr. **1926 II**, 2071. — [22] *Falkenheim:* Lichtwirkung und antirachitischer Schutzstoff im lebenden Organismus. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur pathologischen Physiologie der Rachitis als Mangelkrankheit. Berlin 1928. — [23] *Frerichs:* Die Verdauung. Wagners Handwörterbuch der Physiologie, Bd. 3, Abt. 1. S. 832—839. 1846. — [24] *Fuchs* u. *Priesel:* Über die antirachitische Wirkung des Knochenmarks. Z. exper. Med. **61**, 539—548 (1928). — [25] *György:* Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie. Nebst Bemerkungen zu ihrer Pathogenese und Ätiologie. Berlin 1929. — [26] *Haramaki:* Vitamine und Eisenstoffwechsel beim erwachsenen Individuum. Biochem. Z. **134**, 354—359 (1922). — [27] *Hart, Steenbock, Elevehjem* and *Waddell:* Iron in nutrition. I. Nutritional anemia on whole milk diets and the utilization of inorganic iron in hemoglobinbuilding. J. of biol. Chem. **65**, 67—80 (1925). — [28] *Heß, A. F.:* The antirachitic activation of foods and of cholesterol by ultraviolet irradiation. J. amer. med. Assoc. **84**, 1910—13 (1925). — [29] *Heß, A. F.* and *Sherman:* Comparison of non-irradiated and irradiated cholesterol to inhibit the hemolytic action of digitonin. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 169—170 (1925). — [30] *Hooper* and *Whipple:* Bile pigment metabolism. I. Bile pigment output and diet studies. Amer. J. Physiol. **40**, 332—348 (1916). — [31] *Hooper* and *Whipple:* Bile pigment metabolism. IV. Influence of fresh bile feeding upon whole bile and bile pigment secretion. Amer. J. Physiol. **42**, 264—279 (1917). — [32] *Hottinger:* Bestrahltes Cholesterin in der Therapie der Rachitis. Klin. Wschr. **1926 II**, 2061 bis 2065. — [33] *Hottinger:* Experimentelle Untersuchungen über das antirachitische Prinzip bestrahlter Nahrung. Z. Kinderheilk. **43**, 8 (1927). — [34] *Jendrassik* u. *Keményffi:* Zur Kenntnis des D-Vitasterins. II. Mitt. Über die Aktivierbarkeit des Ergosterins. Biochem. Z. **201**, 269—280 (1928). — [35] *Knudson* and *Moore:* Comparison of the antirachitic potency of ergosterol irradiated by ultraviolet light and by exposure to cathode rays. J. of biol. Chem. **81**, 49—64 (1929). — [36] *Kodama, Shuichi:* An experimental study on the secretion of bile. Sci. Rep. Gov. Inst. inf. Dis. Tokyo **3**, 71—81 (1924). Zit. nach *Ronas* Ber. ges. Physiol. **35**, 93. — [37] *Kölliker* u. *Müller:* Verh. physik.-med. Ges. Würzburg **5**, 232 (1854) u. **6**, 436 (1855). — [38] *Küster u. Hörth:* Über das Vorkommen von Ergosterin im Rinderblut. Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 809 (1928). — [39] *Looser:* Über Knochenveränderungen bei chronischen Fisteln der großen Verdauungsdrüsen. Verh. dtsch. path. Ges. **11**, 281 (1927). — [40] *Mc Master, Broun* and *Rous:* Studies on the total bile. I. The effect of operation, exercise, hot weather, relief of obstruction, inter-

current disease and other normal and pathological influences. J. of exper. Med. **37**, 395—420 (1923). — [41] *Mc Master* and *Elman:* Studies of urobilin physiology and pathology. III. Absorption of pigments of biliary derivation from the intestine. J. of exper. Med. **41**, 719—738 (1925). — [42] *Nasse:* Commentatio de bilis quotidie a cane secreta copia et indole. Marburg 1851. — [43] *Pawlow:* Beobachtungen über Knochenerweichungen bei Hunden. Zit. nach *Tammann.* Bruns' Beitr. **142**, 83 (1928). — [44] *v. Recklinghausen:* Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Jena 1910. — [45] *Rosenheim* u. *Webster:* The photochemical production of Vitamin D rom ergosterol. Lancet **1927 II**, 622. — [46] *Rous* and *Mc Master:* A method for the permanent sterile drainage of intraabdominal ducts, as applied to the common duct. J. of exper. Med. **37**, 11—19 (1923). — [47] *Schiff:* Bericht über einige Versuchsreihen. Pflügers Arch. **3**, 598—624 (1870). — [48] *Schwann:* Versuche, um auszumitteln, ob die Galle im Organismus eine für das Leben wesentliche Rolle spielt. Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med. **1844**, 127—159. — [49] *Seidel:* Permanente Gallenfistel und Osteoporose beim Menschen. Münch med. Wschr. **1910**, 2034—2036. — [50] *Seifert:* Zur Frage der porotischen Malacie nach Gallenfisteln. Bruns' Beitr. **136**, 496—498 (1926). — [51] *Seyderhelm* u. *Tammann:* Die Bedeutung der Galle für die Blutmauserung. Klin. Wschr. **1927 I**, 1177. — [52] *Seyderhelm* u. *Tammann:* Über die Blutmauserung. I. Mitt. Die Gallenfistelanämie des Hundes. Z. exper. Med. **57**, 641—656 (1927). — [53] *Seyderhelm, Tammann* u. *Baumann:* Über die Blutmauserung. II. Mitt. Über die Beeinflussung der Gallenfistelanämie durch Bestandteile der Galle. Z. exper. Med. **66**, 539—556 (1929). — [54] *Smith, H. P.* and *Whipple:* Bile salt metabolism. II. Influence of meat and meat extractives, liver and kidney, egg yolk and yeast in the diet. J. of biol. Chem. **80**, 671—684 (1928). — [55] *Stadelmann:* Folgen subcutaner und intraperitonealer Hämoglobininjektionen. Arch. f. exper. Path. **27**, 93 (1890). — [56] *Stadelmann:* Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Nebst Beiträgen zur Physiologie und Pathologie der Gallensekretion. Stuttgart 1891. — [57] *Stadelmann:* Über den Kreislauf der Galle im Organismus. Dtsch. med. Wschr. **1896**, 785—787. — [58] *Stadelmann:* Über den Kreislauf der Galle im Organismus. Z. Biol. **34**, 1—64 (1896). — [59] *Suski:* Über die Zusammensetzung des Blutes bei experimenteller Avitaminose. Biochem. Z. **137**, 405—412 (1923). — [60] *Tammann:* Zur Technik der Gallenfistel im Tierexperiment. Zbl. Chir. **54**, 920 (1927). — [61] *Tammann:* Über die Beeinflussung der porotischen Osteomalacie nach Gallenfistel durch das D-Vitamin. Bruns' Beitr. **142**, 83—120 (1928). — [62] *Voit, C.:* Über die Bedeutung der Galle für die Aufnahme der Nahrungsstoffe im Darmkanal. Beiträge zur Biologie. Stuttgart 1882. — [63] *Voit:* Über die Beziehungen der Galleabsonderung zum Gesamtstoffwechsel im tierischen Organismus. Z. Biol. **30**, 523—561 (1894). — [64] *Wangensteen:* Complete external biliary fistula. J. amer. med. Assoc. **93**, 1199 (1929). — [65] *Wertheimer:* Arch. Physiol. norm. et Path. Paris **3**, 724 (1891) u. 4, 577 (1892). — [66] *Whipple* and *Hooper:* Bile pigment metabolism. III. Bile pigment output and blood feeding. Amer. J. Physiol. **42**, 256—263 (1917). — [67] *Whipple:* Pigment metabolism and regeneration of hemoglobin in the body. Arch. int. Med. **29**, 713—731 (1922). — [68] *Wisner* and *Whipple:* Variations in output of bile salts and pigments during 24-hour periods. Observations on standard bile fistula dogs. Amer. J. Physiol. **60**, 119—133 (1922). — [69] *Yoshiue:* Über die Bedeutung der verschiedenen Vitamine für die Eisenassimilation beim heranwachsenden Individuum und über die Zusammensetzung der Körperasche bei vitaminfreier und vitaminhaltiger Ernährung. Biochem. Z. **134**, 363—374 (1923).

Lebenslauf.

Am 18. November 1902 wurde ich, Walther Ludwig Fritz Baumann, als Sohn des Volksschullehrers Wilhelm Baumann in Lügde (Westfalen) geboren. Ich besuchte die Volksschule in Lügde, die Rektoratsschule in Steinheim und das Gymnasium in Bielefeld, an dem ich Ostern 1921 die Reifeprüfung ablegte. Dann studierte ich Medizin, und zwar von Ostern 1921 bis Ostern 1924 an der Georg-August-Universität in Göttingen, im Sommersemester 1924 an der Albert-Universität in Freiburg i. Br., vom Wintersemester 1924 ab wieder in Göttingen, wo ich am 26. Juli 1926 das medizinische Staatsexamen bestand. Als Praktikant arbeitete ich vom 1. September 1926 bis 31. Januar 1927 an der Chirurgischen Universitäts-Poliklinik in Göttingen, vom 1. Februar bis 31. August 1927 an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Göttingen. Am 1. September 1927 bekam ich die Approbation als Arzt. Vom 1. September 1927 bis 1. Oktober 1928 war ich Volontärassistent an der Medizinischen Universitäts-Klinik in Göttingen, vom 1. Oktober 1928 bis 1. April 1930 Assistent an der Medizinischen Klinik des Hospitals zum Heiligen Geist in Frankfurt a. M. Seit dem 1. August 1930 arbeite ich am Röntgeninstitut der Medizinischen Universitäts-Klinik in Leipzig.